

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 27 年 2 月 19 日 (2015.2.19)

【公開番号】特開 2012-207013 (P2012-207013A)

【公開日】平成 24 年 10 月 25 日 (2012.10.25)

【年通号数】公開・登録公報 2012-044

【出願番号】特願 2012-37886 (P2012-37886)

【国際特許分類】

A 0 1 N 25/26 (2006.01)

A 0 1 P 3/00 (2006.01)

A 0 1 P 7/04 (2006.01)

A 0 1 N 55/00 (2006.01)

A 0 1 N 53/08 (2006.01)

A 0 1 N 47/38 (2006.01)

A 0 1 N 47/12 (2006.01)

A 0 1 N 43/80 (2006.01)

A 0 1 N 43/653 (2006.01)

A 0 1 N 25/10 (2006.01)

B 0 1 J 13/14 (2006.01)

【 F I 】

A 0 1 N 25/26

A 0 1 P 3/00

A 0 1 P 7/04

A 0 1 N 55/00 D

A 0 1 N 53/00 5 0 8 C

A 0 1 N 47/38 B

A 0 1 N 47/12 Z

A 0 1 N 43/80 1 0 2

A 0 1 N 43/653 G

A 0 1 N 25/10

B 0 1 J 13/02 B

【手続補正書】

【提出日】平成 26 年 12 月 17 日 (2014.12.17)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗生物活性化合物を含有するコアと、

前記コアを被覆するシェルと

を備える徐放性粒子であり、

前記抗生物活性化合物と重合性ビニルモノマーとを含有する第 1 成分を懸濁重合することによって、前記抗生物活性化合物および前記重合性ビニルモノマーの重合体を含有する前記コアを形成する第 1 工程、および、

シェル形成成分を含有する第 2 成分を界面重合して、前記シェルを形成する第 2 工程を備える製造方法により得られ、

前記第 2 工程では、界面重合を、前記第 1 工程の懸濁重合を開始する時と、同時に開始するか、あるいは、前記第 1 工程の懸濁重合を開始する時より後に開始し、

前記抗生物活性化合物は、Hansen で定義され、van Krevelen and Hof t y z e r 法で算出される溶解度パラメータ の双極子間力項 $p . c o m p o u n d$ が $2 \sim 8 [(J / c m ^ 3) ^ { 1 / 2 }]$ 、前記溶解度パラメータ の水素結合力項 $h . c o m p o u n d$ が $5 . 5 \sim 9 . 5 [(J / c m ^ 3) ^ { 1 / 2 }]$ であり、

前記重合体は、前記溶解度パラメータ の双極子間力項 $p . p o l y m e r$ が $5 \sim 7 [(J / c m ^ 3) ^ { 1 / 2 }]$ であり、前記溶解度パラメータ の水素結合力項 $h . p o l y m e r$ が $8 \sim 10 [(J / c m ^ 3) ^ { 1 / 2 }]$ であることを特徴とする、徐放性粒子。

【請求項 2】

抗生物活性化合物と重合性ビニルモノマーとを含有する第 1 成分を懸濁重合することによって、前記抗生物活性化合物および前記重合性ビニルモノマーの重合体を含有するコアを形成する第 1 工程、および、

シェル形成成分を含有する第 2 成分を界面重合して、前記コアを被覆するシェルを形成する第 2 工程を備え、

前記第 2 工程では、界面重合を、前記第 1 工程の懸濁重合を開始する時と、同時に開始するか、あるいは、前記第 1 工程の懸濁重合を開始する時より後に開始することを特徴とする、徐放性粒子の製造方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

ピレスロイド系化合物としては、例えば、シロバナムシヨケギクより得られるピレトリン、シネリン、ジャスモリンなどが挙げられ、例えば、これらから誘導されるアレスリン、ピフェントリン、アクリナトリン、アルファシペルメトリン、トラロメトリン、シフルトリン ((R S) - - シアノ - 4 - フルオロ - 3 - フェノキシベンジル - (1 R S , 3 R S) - (1 R S , 3 R S) - 3 - (2 , 2 - ジクロロビニル) - 2 , 2 - ジメチルシクロプロパンカルボキシレート)、シフェノトリン、ブラレトリン、エトフェンブロックス、シラフルオフエン、フェンバレレートなども挙げられる。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0093

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0093】

【表 1】

表1

抗生物活性化合物	双極子間力項 $\delta_{p, \text{compound}}$ [J/cm ³) ^{1/2}]	水素結合力項 $\delta_{h, \text{compound}}$ [J/cm ³) ^{1/2}]
IPBC	3.23	7.83
OIT	5.47	5.87
シフルトリン	3.46	6.09
プロピコナゾール	6.55	9.44
プロクロラズ	7.07	8.31
フルシラゾール	5.95	6.85

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0242

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0242】

具体的には、ジエチレントリアミン 1.8 g をイオン交換水 25 g に希釈したジエチレントリアミン水溶液を懸濁液に添加し、懸濁液を 75 に昇温し、続いて 75 に維持した。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0206

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0206】

各実施例および各比較例で用いる略号の詳細を次に記載する。

IPBC：商品名「ファンギトロール 400」、3-ヨード-2-プロピニルブチルカルバメート、分子量 281、融点：60、水への溶解度：150 ppm、溶解度パラメータの双極子間力項 $\delta_{p, \text{compound}}$ ：3.23 [(J/cm³)^{1/2}]、溶解度パラメータの水素結合力項 $\delta_{h, \text{compound}}$ ：7.83 [(J/cm³)^{1/2}]、インターナショナル・スペシャリティ・プロダクツ社製

OIT：商品名「ケーソン 893T」（「ケーソン」は登録商標）、2-n-オクチル-4-イソチアゾリン-3-オン、分子量 213、融点：20 未満、水への溶解度：300 ppm、溶解度パラメータの双極子間力項 $\delta_{p, \text{compound}}$ ：5.47 [(J/cm³)^{1/2}]、溶解度パラメータの水素結合力項 $\delta_{h, \text{compound}}$ ：5.87 [(J/cm³)^{1/2}]、ローム・アンド・ハース社製

プロピコナゾール：1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-n-プロピル-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1H-1,2,4-トリアゾール、分子量 342、融点：20 未満、水への溶解度：110 ppm、溶解度パラメータの双極子間力項 $\delta_{p, \text{compound}}$ ：6.55 [(J/cm³)^{1/2}]、溶解度パラメータの水素結合力項 $\delta_{h, \text{compound}}$ ：9.44 [(J/cm³)^{1/2}]、八幸通商社製

フルシラゾール：ビス(4-フルオロフェニル)メチル(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチルシラン)、分子量 315、融点：54、水への溶解度：45 ppm、溶解度パラメータの双極子間力項 $\delta_{p, \text{compound}}$ ：5.95 [(J/cm³)^{1/2}]、溶解度パラメータの水素結合力項 $\delta_{h, \text{compound}}$ ：6.85 [(J/cm³)^{1/2}]

$\text{J} / \text{cm}^3)^{1/2}$]、エアブラウン社製

プロクロラズ：N - プロピル - N - [2 - (2 , 4 , 6 - トリクロロ - フェノキシ) エチル] イミダゾール - 1 - カルボキサミド、分子量 375、融点 45 ~ 52、水への溶解度：55 ppm、溶解度パラメータ の双極子間力項 $p, \text{compound} : 7.07 [(\text{J} / \text{cm}^3)^{1/2}]$ 、溶解度パラメータ の水素結合力項 $h, \text{compound} : 8.31 [(\text{J} / \text{cm}^3)^{1/2}]$ 、丸善薬品社製

シフルトリン：商品名「プリベントールHS12」（「プリベントール」は登録商標）、(RS) - シアノ - 4 - フルオロ - 3 - フェノキシベンジル - (1RS, 3RS) - (1RS, 3RS) - 3 - (2, 2 - ジクロロビニル) - 2, 2 - ジメチルシクロプロパンカルボキシラート、分子量 434、水への溶解度：1 ~ 2 ppb、異性体 I（融点 57）と異性体 II（融点 74）と異性体 III（融点 66）と異性体 IV（融点 102）との混合物、溶解度パラメータ の双極子間力項 $p, \text{compound} : 3.46 [(\text{J} / \text{cm}^3)^{1/2}]$ 、溶解度パラメータ の水素結合力項 $h, \text{compound} : 6.09 [(\text{J} / \text{cm}^3)^{1/2}]$ 、ランクス社製

メタクリル酸メチル：商品名「アクリエステルM」（「アクリエステル」は登録商標）、水への溶解度：1.6 質量%、モノマー単位としての溶解度パラメータ の双極子間力項 $p, \text{monomer unit} : 6.69 [(\text{J} / \text{cm}^3)^{1/2}]$ 、モノマー単位としての溶解度パラメータ の水素結合力項 $h, \text{monomer unit} : 9.78 [(\text{J} / \text{cm}^3)^{1/2}]$ 、三菱レイヨン社製

メタクリル酸：水への溶解度：8.9 質量%、モノマー単位としての溶解度パラメータ の双極子間力項 $p, \text{monomer unit} : 7.13 [(\text{J} / \text{cm}^3)^{1/2}]$ 、モノマー単位としての溶解度パラメータ の水素結合力項 $h, \text{monomer unit} : 13.03 [(\text{J} / \text{cm}^3)^{1/2}]$ 、三菱レイヨン製

エチレングリコールジメタクリレート：商品名「ライトエステルEG」、水への溶解度：5.37 ppm、モノマー単位としての溶解度パラメータ の双極子間力項 $p, \text{monomer unit} : 5.37 [(\text{J} / \text{cm}^3)^{1/2}]$ 、モノマー単位としての溶解度パラメータ の水素結合力項 $h, \text{monomer unit} : 10.42 [(\text{J} / \text{cm}^3)^{1/2}]$ 、共栄社化学社製

T - 1890：商品名「VESTANAT T 1890/100」（「VESTANAT」は登録商標）、イソホロンジイソシアネート（IPDI）の三量体、第1シェル形成成分、融点 110 ~ 120、水への溶解度：20 ppm、エボニック・インダストリーズ社製

ジラウロイルパーオキシド：商品名「パーロイルL」（「パーロイル」は登録商標）、10 時間半減温度 $T_{1/2} : 61.6$ 、日油社製

ジラウリン酸ジブチル錫：化学用試薬、重付加触媒、和光純薬工業社製

PVA - 217：商品名「クラレボパール217」、部分鹸化ポリビニルアルコール、クラレ社製

「TCP - 10U」：商品名、第三燐酸カルシウム ($3 [\text{Ca}_3 (\text{PO}_4)_2] \cdot \text{Ca} (\text{OH})_2$) の 10% 水懸濁液、松尾薬品産業社製

DBN：商品名「ネオベレックスNo. 6 パウダー」（「ネオベレックス」は登録商標）、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、花王社製

ベレックスSS - L：商品名（「ベレックス」は登録商標）、ドデシルジフェニルエーテルジスルホン酸ナトリウム、花王社製

ジエチレントリアミン：和光一級試薬、第2シェル形成成分、和光純薬工業社製

実施例 1

（IPBC 含有徐放性粒子を含む懸濁剤の製剤化）

（懸濁重合の開始後、界面重合を開始）

200 mL のビーカー（1）に、IPBC 40 g、メタクリル酸メチル 35 g、エチレングリコールジメタクリレート 15 g、T - 1890 10 g およびジラウロイルパーオキシド 300 mg を仕込み、室温で攪拌することにより、均一な疎水性溶液を調製した。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 6 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 6 5】

具体的には、大気雰囲気下で、懸濁液を、50 に昇温して、T - 1890 のイソシアネート基と水との脱炭酸ウレア化反応（鎖伸長反応）により、二酸化炭素の気泡の発生が観察され、界面重合が開始した。なお、50 では、上記の処方懸濁重合は、4 時間以内に実質的に開始しないことを確認した。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 9 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 9 9】

【表 4】

表4

実施例・比較例					実施例 11	実施例 12	実施例 13	実施例 14	比較例 1	
					分子量	融点(°C)				
疎水性溶液	第1成分	抗生物活性化合物	IPBC	281	60	—	—	—	—	40
			OIT	213	<20	—	—	—	—	—
			プロピコナゾール	342	<20	25	—	—	—	—
			フルシナゾール	315	54	—	25	—	—	—
			フロクロラス	375	45~52	—	—	25	—	—
			シフルリン	434	57,74,66*1	—	—	—	25	—
			抗生物活性化合物の重合性ビニルモノマーに対する割合			0.42	0.42	0.42	0.42	0.89
		溶解度パラメータ δ [(J/cm ³) ^{1/2}]	双極子間力項 δ _{p,compound}	6.55	5.95	7.07	3.46	3.23		
			水素結合力項 δ _{h,compound}	9.44	6.85	8.31	6.09	7.83		
		重合性ビニルモノマー	相溶性モノマー	メタクリル酸メチル	50	50	50	50	31.5	
	メタクリル酸			—	—	—	—	—		
	架橋性モノマー		エチレングリコールジメタクリレート	10	10	10	10	13.5		
	第2成分	ポリイソシアネート成分*2			T1890	15	15	15	15	15
	開始剤				ジラウロイルパーオキシド	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	ポリイソシアネート成分の重合性ビニルモノマーに対する割合				0.25	0.25	0.25	0.25	0.33	
	重付加触媒				ジラウリン酸ジブチル錫	—	—	—	—	—
	重合体		溶解度パラメータ δ [(J/cm ³) ^{1/2}]	双極子間力項 δ _{p,polymer}	5.88	5.88	5.88	5.88	5.80	
水素結合力項 δ _{h,polymer}				9.44	9.44	9.44	9.44	9.60		
イオン交換水					82.7	82.7	82.7	82.7	233	
分散剤				PVA-217(10%)	40	40	40	40	40	
				TCP-10U	—	—	—	—	—	
界面活性剤				DBN(5%)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	
				ヘレックスSS-L(5%)	—	—	—	—	—	
第2成分	活性水素基含有化合物*3			ジエチレントリアミン	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	
希釈水(イオン交換水)					25	25	25	25	25	
Δδ _p	(=δ _{p,polymer} －δ _{p,compound})[J/cm ³) ^{1/2}]				－0.67	－0.07	－1.19	2.42	2.57	
Δδ _h	(=δ _{h,polymer} －δ _{h,compound})[J/cm ³) ^{1/2}]				0	2.59	1.13	3.35	1.77	
第1工程(重合時間)					懸濁重合(3Hr)	懸濁重合(3Hr)	懸濁重合(3Hr)	懸濁重合(3Hr)	界面重合(4Hr)	
第2工程(重合時間)					界面重合(4Hr)	界面重合(4Hr)	界面重合(4Hr)	界面重合(4Hr)	懸濁重合(4Hr)	
徐放性粒子の濃度(重量%) [vs懸濁液]					42.4	42.4	42.4	42.4	26.5	
抗生物活性化合物の濃度(重量%) [vs懸濁液]					10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	
懸濁時のホモキサー攪拌条件				回転数(rpm)	4000	4000	4000	4000	3000	
徐放性粒子のメジアン径(μm)					18	18	17	19	15	

* 1: 異性体IV(融点102°C)を含む。

* 2: 第1シェル形成成分

* 3: 第2シェル形成成分

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0301

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0301】

【表6】

表6

比較例						比較例 7	比較例 8	比較例 9	比較例 10	比較例 11	
		分子量	融点(°C)								
疎水性溶液	第1成分	抗生物活性化合物	IPBC	281	60	—	—	—	—	—	
			OIT	213	<20	25	—	—	—	—	
			プロピコナゾール	342	<20	—	25	—	—	—	
			フルシラゾール	315	54	—	—	25	—	—	
			フロクロラス	375	45～52	—	—	—	25	—	
			シフルリン	434	57,74,66*1	—	—	—	—	25	
			抗生物活性化合物の重合性ビニルモノマーに対する割合			0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	
		溶解度パラメータ δ [(J/cm ³) ^{1/2}]	双極子間力項 $\delta_{p,compound}$		5.47	6.55	5.95	7.07	3.46		
			水素結合力項 $\delta_{h,compound}$		5.87	9.44	6.85	8.31	6.09		
		重合性ビニルモノマー	相溶性モノマー	メタクリル酸メチル		45	52.5	52.5	52.5	52.5	
	メタクリル酸			7.5	—	—	—	—			
	架橋性モノマー		エチレングリコールジメタクリレート		22.5	22.5	22.5	22.5	22.5		
	第2成分	ポリイソシアネート成分*2			T1890		—	—	—	—	
	開始剤				ジラウロイルパーオキシド		0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	ポリイソシアネート成分の重合性ビニルモノマーに対する割合						0	0	0	0	0
	重付加触媒				ジラウリン酸		—	—	—	—	—
重合体	溶解度パラメータ δ [(J/cm ³) ^{1/2}]	双極子間力項 $\delta_{p,polymer}$		5.91	5.80	5.80	5.80	5.80			
		水素結合力項 $\delta_{h,polymer}$		9.98	9.60	9.60	9.60	9.60			
イオン交換水						109.5	109.5	109.5	109.5	109.5	
分散剤				PVA-217(10%)		40	40	40	40	40	
				TCP-10U		—	—	—	—	—	
界面活性剤				DBN(5%)		0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	
				ヘレックスSS-L(5%)		—	—	—	—	—	
第2成分	活性水素基含有化合物*3			ジエチレントリアミン		—	—	—	—	—	
希釈水(イオン交換水)						—	—	—	—	—	
$\Delta\delta_p$	(= $\delta_{p,polymer}-\delta_{p,compound}$)[J/cm ³) ^{1/2}]					0.44	-0.75	-0.15	-1.27	2.34	
$\Delta\delta_h$	(= $\delta_{h,polymer}-\delta_{h,compound}$)[J/cm ³) ^{1/2}]					4.11	0.16	2.75	1.29	3.51	
第1工程(重合時間)						懸濁重合(6Hr)	懸濁重合(6Hr)	懸濁重合(6Hr)	懸濁重合(6Hr)	懸濁重合(6Hr)	
第2工程(重合時間)						—	—	—	—	—	
徐放性粒子の濃度(重量%) [vs懸濁液]						41.7	41.7	41.7	41.7	41.7	
抗生物活性化合物の濃度(重量%) [vs懸濁液]						10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	
懸濁時のホモキサー攪拌条件				回転数(rpm)		3000	3000	3000	3000	3000	
徐放性粒子のメジアン径(μm)						12	16	16	15	19	

* 1: 異性体IV(融点102°C)を含む。

* 2: 第1シェル形成成分

* 3: 第2シェル形成成分